

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 52-133962

(43)Date of publication of application : 09.11.1977

(51)Int.Cl.

C07C 65/14  
// A61K 31/19  
A61K 31/19

(21)Application number : 51-048546

(71)Applicant : GRELAN PHARMACEUT CO  
LTD

(22)Date of filing : 30.04.1976

(72)Inventor : KIKAZAWA KAZUO  
HIIRAGI MINEJI  
ISHIMARU HARUHIDE  
HAGA SEIJI  
SHIROYAMA KEIKO

## (54) SYNTHESIS OF 2-(6-METHOXY-2-NAPHTHYL)-PROPIONIC ACID

(57)Abstract:

PURPOSE: To prepare the title compound, useful as an antiinflammatory and analgesic agent, from 2-hydroxy-3-methyl-3-(6-methoxy-2-naphthyl) acrylonitrile.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

⑬日本国特許庁  
公開特許公報

⑭特許出願公開  
昭52—133962

①Int. Cl.<sup>3</sup> 識別記号 ②日本分類 庁内整理番号 ③公開 昭和52年(1977)11月9日  
C 07 C 65/14 // 16 D 416 6347—44  
A 61 K 31/19 A A J 30 H 112 5727—44  
A B E 30 H 22 5727—44  
30 G 127.4 7432—44  
発明の数 3  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

④ 2—(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸の製造法

①特 願 昭51—48546

②出 願 昭51(1976)4月30日

⑦発 明 者 気賀沢和雄  
川崎市多摩区三田2—7 1—101

同 株木峯治  
調布市染地3—1 多摩川住宅  
は—11—501

⑦発 明 者 石丸晴英  
東京都世田谷区上馬2—26—20—808

同 芳賀清次  
横浜市神奈川区菅田町488 西  
菅田団地7—2—204

同 白山圭子  
東京都世田谷区玉川4—20—8

⑧出 願 人 グレラン製薬株式会社  
東京都世田谷区野沢三丁目3番  
9号

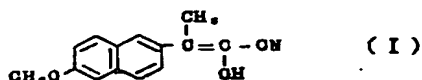
明 細 書

1. 発明の名称

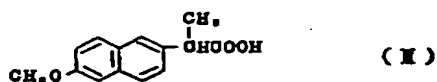
2—(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸の製造法

2. 特許請求の範囲

(i) 式(I)

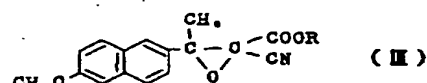


で示される2-ヒドロキシ-3-メチル-3-(6-メトキシ-2-ナフチル)アクリロニトリルを分解することとを特徴とする式(II)

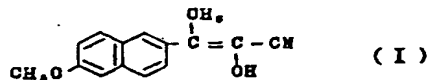


で示される2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸の製造法。

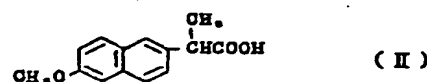
(ii) 一般式(Ⅲ)



(式中、Rは水素原子および低級アルキル基を示す)で示される2-シアノ-3-メチル-3-(6-メトキシ-2-ナフチル)グリシド酸類を加水分解後、脱炭酸して式(I)

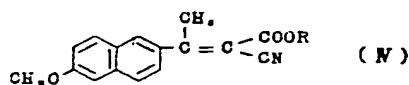


で示される2-ヒドロキシ-3-メチル-3-(6-メトキシ-2-ナフチル)アクリロニトリルとなし、さらに(I)を分解することとを特徴とする式(II)

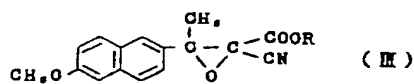


で示される2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸の製造法。

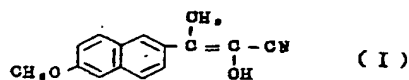
## (3) 一般式 (IV)



(式中、Rは水素原子および低級アルキル基を示す)で示される2-シアノ-3-メチル-3-(6-メトキシ-2-ナフチル)アクリル酸類を酸化して、一般式(II)

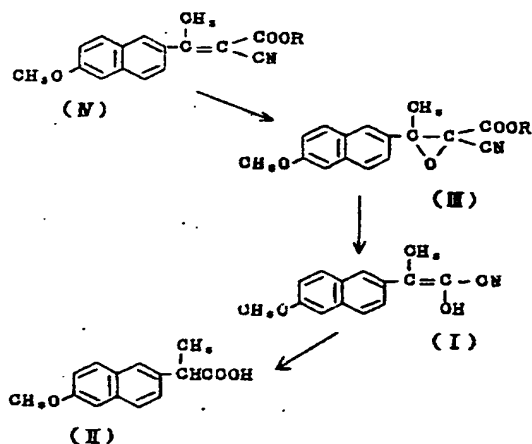


(式中、Rは水素原子および低級アルキル基を示す)で示される2-シアノ-3-メチル-3-(6-メトキシ-2-ナフチル)グリシド酸類となした後、(II)を加水分解後脱炭酸して式(I)



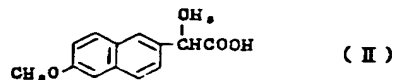
で示される2-ヒドロキシ-3-メチル-3-

よく(II)で示される化合物が得られることが判明し、本発明を完成したのである。



まず、2-アセチル-6-メトキシナフタレンとシアノ酢酸あるいはそのエステル類とから得られる上記一般式(IV)で示される2-シアノ-3-メチル-3-(6-メトキシ-2-ナフチル)アクリル酸類を酸化して、式(II)で示される2-シアノ-3-メチル-3-(6-メト

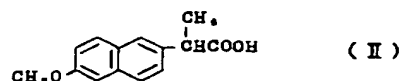
キシ-2-ナフチル)アクリロニトリルとなし、さらに(I)を分解すること



で示される2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸の製造法。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は式(II)



で示される2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸の製造法に関するものである。式(II)で示される化合物は消炎鎮痛剤として用いられている医薬品である。

今回、本発明者らは公知方法とは異なる下式に示すような方法で、しかも公知方法より収率

キシ-2-ナフチル)グリシド酸類となし、さらに加水分解後、脱炭酸することにより式(I)で示される2-ヒドロキシ-3-メチル-3-(6-メトキシ-2-ナフチル)アクリロニトリルを製造することができる。次にこのようにして得られた(I)を分解して目的とする2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸を製造することができる。さらに具体的には一般式(II)で示されるエポキシド体は一般式(IV)で示される2-シアノ-3-メチル-3-(6-メトキシ-2-ナフチル)アクリル酸類を過酸化水素等のような酸化剤で酸化することにより、一般式(II)で示される2-シアノ-3-メチル-3-(6-メトキシ-2-ナフチル)グリシド酸類を製造することができる。グリシド酸エステルは加水分解してグリシド酸に導くことができる。酸化の条件としてはタングステン酸アルカリ、リン酸アルカリ、炭酸アルカリおよびモリブデン酸アルカリ等の存在下過酸化水素を用いて酸化反応を行なうのが好ましいが、

その他には過酸、例えば過安息香酸、過酢酸、過フタル酸、過樟脳酸等も使用することができる。溶媒としては、反応に参与しないものなら使用しても差しつかえないが、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系の溶媒が好ましい。反応温度としては0～100℃程度で、好ましくは室温程度である。反応時間は1～48時間程度である。次に中間体(I)の合成は2-シアノ-3-メチル-3-(6-メトキシ-2-ナフテル)グリシド酸エステルを加水分解してグリシド酸あるいはその塩にした後、遊離グリシド酸を加熱等により脱炭酸させて式(I)で示される2-ヒドロキシ-3-メチル-3-(6-メトキシ-2-ナフテル)アクリロニトリルを製造することができる。

エステルの加水分解の条件としてはアルカリ、例えば水酸化カリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウムを用いて加水分解を行ない、

-メチル-3-(6-メトキシ-2-ナフテル)アクリロニトリルの分解の条件としては、アルカリ性、酸性あるいは中性で分解することができる。また、アルコール等の有機溶媒中で分解してもよい。アルカリ剤としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム等が用いられる。酸性あるいは中性で分解してもよい。酸剤としては塩酸、硫酸、硝酸、磷酸等がある。反応温度としては0～200℃程度であり、反応時間は1～20時間程度である。反応処理としては公知の手法、例えば再結晶、カラムクロマトグラフィー等により精製することができる。ここで得られた中間体はすべて文献未知のため、各種機器分析法によりその構造を確認した。さらに目的物質(II)は公知法から得たものと各種機器分析データが全く一致したことからその構造を確認した。なお、(I)、(II)および(IV)は幾何異性体の混合物である。  
次に実施例にて本発明を具体的に説明するが、これに限定されるものではない。

溶媒としてはメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、水等適当な溶媒中反応を行なう。反応温度としては0～100℃程度で、好ましくは10～40℃程度である。反応時間は1～40時間程度である。

得られたカルボン酸の金属アルカリ塩を遊離にした後、加熱等により脱炭酸させて、式(I)で示される2-ヒドロキシ-3-メチル-3-(6-メトキシ-2-ナフテル)アクリロニトリルを製造することができる。

脱炭酸の方法としては溶媒中または無溶媒で加熱することにより脱炭酸することができる。用いる溶媒としては水、あるいはメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、あるいはベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル等の溶媒中で加熱し脱炭酸することができる。加熱の温度としては50～150℃程度である。

最後に式(I)で示される2-ヒドロキシ-3-

#### 実施例1 2-シアノ-3-メチル-3-(6-メトキシ-2-ナフテル)アクリル酸エチルの製造法

6-メトキシ-2-アセチルナフタレン10.0g、シアノ酢酸エチル7.4g、酢酸アンモニウム3.8g、水酢酸9.2ml、ベンゼン50mlの混合物を水分定量装置を用いて43時間加熱還流する。放冷後ベンゼン層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥。溶媒を留去して得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム流出分画より黄色油状物12.9gを得。本物質は幾何異性体の混合物である。

赤外線吸収スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  :

1720 (C=O), 2215 (CN)

核磁気共鳴スペクトル  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) :

0.95, 1.29 (3H, 各三重線, OH, OH<sub>2</sub>),

二異性体)

2.42, 2.61 (3H, 各一重線, OH<sub>2</sub>),

二異性体)

3.71 (3H, 一重線,  $\text{CH}_3$ )

3.93, 4.20 (2H, 各四重線,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),

二異性体)

6.80~7.80 (6H, 多重線, 芳香環プロトン)

異性体の一方が結晶化しエタノールより再結晶してmp 92~93℃の結晶4gを得。

元素分析  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$

計算値: C, 73.22; H, 5.76; N, 4.75

実験値: C, 73.10; H, 5.45; N, 4.82

実施例2 2-シアノ-3-メチル-3-(6-メトキシ-2-ナフチル)グリシド酸エチルの製造法

アクリル酸エチル誘導体2.95gおよびタンクステン酸ナトリウム0.9gのエタノール溶液10mlに室温にて攪拌下30%過酸化水素水1.8mlを滴下する。室温で48時間攪拌したのちエタノールを留去し、残渣をクロロホルムに溶かす。クロロホルム層を水洗後硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルカラムク

実施例3 2-ヒドロキシ-3-メチル-3-(6-メトキシ-2-ナフチル)アクリロニトリルの製造法

エステル体550mgをエタノール30mlに溶解したもの、水酸化カリウム118mgのエタノール溶解を室温にて攪拌下加える。1時間攪拌し室温で一晩放置後エタノールを留去することによりカルボン酸のナトリウム塩が得られる。

赤外線吸収スペクトル ( $\text{KBr}$ )  $\text{cm}^{-1}$ :

1620 ( $\text{COO}^-$ ), 2240 ( $\text{CN}$ )

得られたナトリウム塩を少量の水に溶解し、氷冷下10%塩酸水溶液を加えて酸性とし酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗後硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより400mgの黄色結晶を得。このものをベンゼンより再結晶してmp 135~137℃の結晶を得。

元素分析  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$

計算値: C, 75.31; H, 5.44; N, 5.86

実験値: C, 75.38; H, 5.31; N, 5.92

赤外線吸収スペクトル ( $\text{KBr}$ )  $\text{cm}^{-1}$ :

特開52-133962(4)

ロマトグラフィーし、クロロホルム流出分画より無色油状物2.0gを得。本物質は幾何異性体の混合物である。

赤外線吸収スペクトル ( $\text{KBr}$ )  $\text{cm}^{-1}$ :

1750 ( $\text{C=O}$ ), 2240 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ )

核磁気共鳴スペクトル  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

0.73, 1.31 (3H, 各三重線,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ),

二異性体)

1.81, 1.98 (3H, 各一重線,  $\text{CH}_3$ ),

二異性体)

3.77 (3H, 一重線,  $\text{OCH}_3$ )

3.79, 4.29 (2H, 各四重線,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),

二異性体)

6.80~7.80 (6H, 多重線, 芳香環プロトン)

異性体の一方が結晶化しメタノールより再結晶してmp 114~115℃の結晶0.9gを得。

元素分析  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$

計算値: C, 69.45; H, 5.47; N, 4.50

実験値: C, 69.62; H, 5.51; N, 4.32

1620 ( $\text{C=O}$ ), 2220 ( $\text{CN}$ )

実施例4 2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸の製造法

アクリロニトリル体180mgに10%水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、70~90℃で5時間攪拌する。放冷後、氷冷下10%塩酸水溶液で酸性とし酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去することにより得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しベンゼン・エタノール(100:2)の流出分画より140mgの白色結晶を得。このものはベンゼンより再結晶することにより、標品の融点に一致した。融点152℃(標品152~154℃)

特許出願人 グレラン製薬株式会社